

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-2932

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>A 61 K 37/26  
9/14  
37/30

識別記号

ADP

AEG

庁内整理番号

8615-4C

8615-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)1月7日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 22 頁)

⑭ 発明の名称 経鼻投与用粉末状組成物

⑮ 特 願 昭61-144949

⑯ 出 願 昭61(1986)6月23日

⑰ 発 明 者 関 根 邦 男 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑱ 発 明 者 荒 木 大 輔 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

㉑ 発 明 者 鈴 木 嘉 樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

㉒ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地

㉓ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

経鼻投与用粉末状組成物

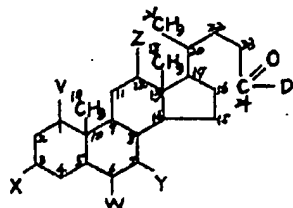
## 2. 特許請求の範囲

1. (a) 生理活性を有するポリペプチド類

(b) 吸収促進剤としての下記式で表わされる天然胆汁酸及び／又はその製薬学的に許容し得る塩および

(c) 鼻粘膜に適用するのに適した水吸収性の固型基剤

とからなる経鼻投与用粉末状組成物。



(式中DはOH、-NHCH<sub>2</sub>COOH又は-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Hを示し、VはH又はβ-HOを示し、WはH又はα又はβOHを示し、X、Y及びZは各々H、α-又はβ-OH又は=Oを示す。但し、X、Y及びZのいずれもがOHでかつV及びWのいずれもがHの場合には、DはOH又は-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Hを示す。)

2. 天然胆汁酸が、その分子中に少なくとも2つの水酸基を有する天然胆汁酸である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 天然胆汁酸がコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロコール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、ヒオコール酸、グリコヒオコール酸、タウロヒオコール酸、3α、7α-ジヒドロキシ-12-ケ

- トール酸, 3,6,7,12-テトラヒドロキシ  
コール酸, 3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -トリヒドロキ  
シコール酸あるいは1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -トリ  
ヒドロキシコール酸である特許請求の範囲第  
1項又は第2項記載の組成物。
4. 天然胆汁酸の製薬学的に許容し得る塩が、  
アルカリ金属塩である特許請求の範囲第1項  
～第3項のいずれか1項記載の組成物。
5. 天然胆汁酸及び／又はその製薬学的に許容  
し得る塩が総重量の0.1～30重量%の濃度で  
存在する特許請求の範囲第1項～第4項のい  
ずれか1項記載の組成物。
6. 水吸収性の固型基剤が水吸収性でかつ水難  
溶性セルロース類、澱粉類、タンパク類、架  
橋ビニル重合体類、もしくはガム類である特  
許請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項  
記載の組成物。
7. 水吸収性の固型基剤が水吸収性でかつ水易  
溶性の基剤である特許請求の範囲第1項～第  
6項のいずれか1項記載の組成物。

- 3 -

ムウルソデスオキシコレートなどの特定の天然胆  
汁酸類及び水吸収性の固型基剤とからなる粉末状  
組成物であって、鼻腔内に噴霧投与したとき、極  
めて効率よくポリペプチド類が鼻粘膜より吸収さ  
れる、経鼻投与に有用なポリペプチド類組成物に  
関する。

#### <従来の技術>

インシュリン、カルシトニンなどのペプチドホ  
ルモンは、分子量が大きくまたペプシン、トリプ  
シンあるいはキモトリプシンなどの蛋白分解酵素  
によって分解されやすいため経口投与では吸収さ  
れにくく有効に薬理効果を発揮できず、従って注  
射剤として投与が行われているのが現状である。

しかしながら、注射剤による投与は苦痛を伴う  
ため、他の種々の投与方法が試みられている。

例えば、サリチル酸ナトリウム、3-メトキシ  
サリチル酸ナトリウム、5-メトキシサリチル酸  
などのサリチル酸誘導体を吸収促進剤として用い  
た坐剤による直腸内投与法〔ジャーナル・オブ・  
ファーマシー・アンド・ファーマコロジー(J.

8. 生理活性を有するポリペプチド類が、分子  
量300～300,000のポリペプチド類である特  
許請求の範囲第1項～第7項のいずれか1項記  
載の組成物。
9. 生理活性を有するポリペプチド類が、ペプ  
チドホルモン、その先駆物質、その抑制因子  
もしくはその誘導体、生理活性蛋白、酵素蛋  
白又はワクチンもしくはワクチンコンポーネ  
ントである特許請求の範囲第1項～第8項の  
いずれか1項記載の組成物。
10. 粉末状組成物の90重量%以上の粒子が有効  
粒子径10～250ミクロンの間にある特許請求  
の範囲第1項～第9項のいずれか1項記載の  
組成物。

#### 3. 発明の詳細な説明

##### <産業上の利用分野>

本発明は粉末状の経鼻投与に有用なポリペプ  
チド類組成物に関する。更に詳細には、本発明はカ  
ルシトニン、インシュリンなどの生理活性を有す  
るポリペプチド類と吸収促進剤としてのナトリウ

- 4 -

Pharm. Pharmacol.), 33, 334(1981)]が  
ある。これ以外の方法として気管内投与〔ダイア  
ベット(Diabetes), 20, 552, (1971)],  
点眼投与〔糖尿病学会抄集, 237, (1974)]な  
どの方法が検討されている。

しかしながら、いずれの方法も注射に比べて高  
投与量が必要なこと、また吸収が変動しやすいと  
いう難点があるため、現在においてまだ実用化に  
到っているものはほとんどない。

一方、鼻腔内投与に関する試みとして、吸収促  
進剤としてグリコデオキシコール酸ナトリウムな  
どの界面活性剤を用いたインシュリンの水溶液の  
経鼻投与法が知られている〔プロシーディングス  
・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サ  
イエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U.  
S. A.) 82, pp7419～7423(1985)]。あるいは  
吸収促進剤としてナトリウム-タウロ-24, 25  
-ジヒドロキシフシデートなどのフシジン酸誘導  
体を用いたインシュリン、グルカゴンなどの水溶  
液での経鼻投与法〔特開昭61-33126)が知られて

- 5 -

- 6 -

いる。更にシクロデキストリンを併用したインシュリンの経鼻投与用液剤も知られている（特開昭58-189118号公報）。

しかしながら、これらの方法においては、剤型がすべて液状であるため経鼻投与した時、液剤が鼻腔外へ流出しやすく、鼻粘膜より薬物が十分に効率よく吸収されるとは言い難いものである。

一方、粉末状の経鼻投与用製剤として、特開昭59-163313及び特開昭60-224616には、水吸収性基剤とペプチドホルモン類とからなる粉末状経鼻投与用製剤が開示されている。

この製剤は高分子量のペプチドホルモン類を比較的効率よく鼻粘膜から吸収させ得る。更に、また粉末状の経鼻投与用製剤として、U. S. P. No. 4, 294, 829には、セルロース低級アルキルエーテルと薬物とからなる製剤が開示されている。この製剤は、セルロース低級アルキルエーテルが鼻粘膜上で水分を吸収し、粘稠な液体状態になって鼻粘膜上を流動し、薬物を徐々に放出するという特徴を有している。しかしながらこれらの

方法においてさえも、なお十分に効率よく薬物が鼻粘膜から吸収されるとは言い難く、未だ改善する余地のあるものである。

#### < 発明の目的 >

本発明の目的は、特定の吸収促進剤を使用することにより、生理活性を有するポリペプチド類が、鼻粘膜より極めて効率よく吸収される経鼻投与に有用な粉末状組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、特にカルシトニン、インシュリンなどのポリペプチド類が、特定の天然胆汁酸及び／又はその製薬学的に許容し得る塩を好適な吸収促進剤として使用することにより、鼻粘膜より極めて効率よく吸収される経鼻投与に有用な粉末状組成物を提供することにある。

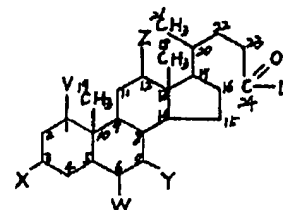
本発明の更に他の目的は、生理活性を有するポリペプチド類が、鼻粘膜より極めて効率よく吸収され、かつ徐放効果も有する経鼻投与に有用な粉末状組成物を提供することにある。更に、本発明の他の目的及び利点は、以下の記述から明らかとなるであろう。

- 7 -

#### < 発明の開示 >

本発明者らは、カルシトニンなどの生理活性を有するポリペプチド類を鼻粘膜より効率的に吸収せしめることができ、かつ鼻腔内へ投与するのに好適な経鼻投与用の製剤を得ることを目的として、鋭意研究した結果、ポリペプチド類と、特定の天然胆汁酸及び／又はその製薬学的に許容し得る塩、及び水吸収性の固型基剤とからなる粉末状組成物が、驚くべきことに上記した如き目的を達成し得ることを見出し本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、生理活性を有するポリペプチド類、吸収促進剤として下記式で表わされる天然胆汁酸及び／又はその製薬学的に許容し得る塩、及び水吸収性の固型基剤とからなる経鼻投与に有用な粉末状組成物である。



(式中DはOH、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 又は $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ を示し、胆汁酸の製薬学的に許容し得る塩とは上記のHが塩に置換したものを示す。さらに式中VはH又は $\beta\text{-H}$ を示し、WはH又は $\alpha$ 又は $\beta\text{-OH}$ を示し、XはH、 $\alpha$ -又は $\beta\text{-OH}$ 又は $-\text{O}$ を示し、YはH、 $\alpha$ -又は $\beta\text{-OH}$ 又は $-\text{O}$ を示し、ZはH、 $\alpha$ -又は $\beta\text{-OH}$ 又は $-\text{O}$ を示す。但し、X、Y及びZのいずれかがOHで、かつV及びWのいずれかがHの場合には、DはOH又は $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ を示す。)

かかる天然胆汁酸のなかでも、その分子中に少

- 9 -

-235-

- 10 -

なくとも2個の水酸基を有する天然胆汁酸が好ましい。

好ましい天然胆汁酸の具体例としては、例えばコール酸、ウルソデスオキシコール酸、タウロコール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、グリコウルソデスオキシコール酸、タウロウルソデスオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、ヒオコール酸、グリコヒオコール酸、タウロヒオコール酸、 $3\alpha$ 、 $7\alpha$ -ジヒドロキシ-12-ケト-コール酸、 $3,6,7,12$ -テトラヒドロキシコール酸、 $3\alpha$ 、 $6\alpha$ 、 $12\alpha$ -トリヒドロキシコール酸、 $1\beta$ 、 $3\alpha$ 、 $12\alpha$ -トリヒドロキシコール酸が挙げられる。

これらの天然胆汁酸の中でも、特に、コール酸、ウルソデスオキシコール酸、タウロコール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、ヒオコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウ

ロケノデオキシコール酸、グリコウルソデスオキシコール酸、タウロウルソデスオキシコール酸、グリコヒオコール酸、タウロヒオコール酸が好ましく、その中でも特にコール酸、ウルソデスオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコウルソコール酸、タウロウルソコール酸が好ましい。

天然胆汁酸の製薬学的に許容し得る塩は、生理活性ポリペプチドの鼻粘膜からの吸収現象を高められた状態に保ち且つ有害でないいずれかの塩であり、その様な塩の例としてはたとえばアルカリ塩が挙げられる。好ましいアルカリ塩としては、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、第一鉄、亜鉛、銅、第一マンガン、アルミニウム、第二鉄、第二マンガンなどの無機塩基に由来する塩が挙げられる。これらのアルカリ塩の中でも、特に、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩が好ましく、その中でも特にナトリウム塩などのアルカリ金属塩が好ましい。

- 1 1 -

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物中の特定天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩の好ましい濃度は全組成物中約0.1~30重量%であり、より好ましくは0.5~20重量%であり、更に好ましくは1~10重量%である。

本発明では、薬物は、生理活性を有するポリペプチド類が対象となる。ポリペプチド類は、分子量が300~30万の範囲にあるポリペプチド類が鼻粘膜より吸収されやすいという点で好ましい。分子量は特に300~15万の範囲が好ましい。生理活性を有するポリペプチド類の好ましい具体例としては次のものが挙げられる。例えばインシュリン、プロインシュリン、アンジオテンシン、バソプレシン、デスモプレシン、フェリプレシン、プロチレリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、コルチコトロピン、アロラクチン、ソマトロピン、サイロトロピン、黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、バラサイリン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、血清性性腺刺激ホルモン、リボモジュリン、心房性ナトリウ

- 1 2 -

ム利尿ペプチド〔アルファ-ヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド( $\alpha$ -hANP)等〕、成長ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン、エリスロポエチン、アンジオテンシン、ウロガストロン、レニン、バラチロイドホルモン及びその拮抗質、コルチウトロピン放出ファクタなどのペプチドホルモン、その先駆物質、その抑制因子もしくはその誘導体；インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、ヒスタグロブリン、マクロコルチン、血液凝固第Ⅶ因子などの生理活性タンパク；リゾチーム、ウロキナーゼなどの酵素タンパク；百日せきワクチン、ツフテリアワクチン、破傷風ワクチン、インフルエンザワクチンあるいはリンパ球増多因子、繊維状赤血球凝集因子などのワクチンもしくはワクチンコンポーネントが挙げられる。これらのなかでも特にペプチドホルモンが好ましく、ペプチドホルモンのなかでも特に、カルシトニン、インシュリン、アルファ-ヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド( $\alpha$ -hANP)、黄体形

- 1 3 -

-236-

- 1 4 -

ルモン放出ホルモン、コルチコトロピン、デスマプレシン、バソプレシン、グルカゴン、オキシトシン又は成長ホルモンが好ましい。更にはカルシトニン、インシュリン、アルファ-ヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド( $\alpha$ -hANP)が好ましい。

本発明の経鼻投与用組成物にあっては、生理活性ポリペプチド類は粉末状の形態にあるものが好ましく使用される。

粉末状の形態にないポリペプチド類は一旦凍結乾燥してから使用するのが好ましい。

上記ポリペプチド類の使用量は、それぞれのポリペプチド類の薬効の強さ等により適宜決定される。

上記ポリペプチド類は、安定化を図るため、あるいは安定化と共に増量剤として、人血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、アミノ酸、アミノ酸、塩化ナトリウム、リン脂質などを併用してもよい。

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物は、基

剤として水吸収性の固型基剤を使用する。水吸収性の固型基剤としては、水吸収性かつ水難溶性の性質を有する基剤、水吸収性かつ水易溶性の性質を有する基剤が好ましく挙げられる。かかる基剤は1種類で、又は2種類以上を適宜、目的に応じて組み合わせて使用する。

ここで水吸収性かつ水難溶性とは、ヒトの鼻粘膜上においてもしくはこれに近い環境下で、すなわち pH 約 7.4 で温度約 36℃～約 37℃の水に対して、水吸収性かつ水難溶性の性質を有するという意味である。更に、水吸収性かつ水易溶性とは、ヒトの鼻粘膜上においてもしくはこれに近い環境下で、すなわち pH 約 7.4 で温度約 36～約 37℃の水に対して水吸収性かつ水易溶性の性質を有するという意味である。

本発明の水吸収性かつ水難溶性の基剤の好ましい具体例としては以下のものが挙げられる。

例えば、結晶セルロース、 $\alpha$ -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの水吸収性かつ水難溶性のセルロース類；ヒドロ

キシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの水吸収性かつ水難溶性の澱粉類；ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどの水吸収性かつ水難溶性のタンパク類；アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどの水吸収性かつ水難溶性のガム類；ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸およびその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの架橋ビニル重合体類などが挙げられる。これらの中でも水吸収性かつ水難溶性のセルロース類が好ましく、特に結晶セルロース、 $\alpha$ -セルロース又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムが好ましく、更には結晶セルロースが好ましい。

水吸収性かつ水難溶性の基剤の使用量は、用いるポリペプチド類の種類などによって異なり、一概には言えないが、通常ポリペプチド類に対して1重量倍以上の範囲、特に15重量倍以上、更には20重量倍以上の範囲が好ましい。

本発明の水吸収性かつ水易溶性の基剤の好ましい具体例としては以下のものが挙げられる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの水吸収性かつ水易溶性のセルロース低級アルキルエーテル類；デキストリン、シクロデキストリン( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 又はジメチル $\alpha$ ないしはジメチル $\beta$ )、アミロース、アルランなどの水吸収性かつ水易溶性の澱粉類；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマーのナトリウム塩などの水吸収性かつ水易溶性のビニル重合体類；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどの水吸収性かつ水易溶性のポリアクリル酸塩類；キチン、キトサンなどの水吸収性かつ水易溶性のタンパク類；乳糖、グルコース、マルトース、ショ糖などの水吸収性かつ水易溶性の糖類が挙げられる。これらの水吸収性かつ水易溶性の基剤の中でも、特

に、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、シクロデキストリン(β-、ジメチルβ-又はジメチルα-)、キチン、キトサン、乳糖、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンが好ましく、特にヒドロキシプロピルセルロース、β-シクロデキストリン、ジメチルβシクロデキストリン、ジメチルα-シクロデキストリン、乳糖がより好ましく、更にはヒドロキシプロピルセルロース、β-シクロデキストリン、乳糖が好ましい。

水吸収性でかつ水易溶性の基剤の使用量は、用いるポリペプチド類の種類などによって異なり、一概には言えないが、通常ポリペプチド類に対して1重量倍以上の範囲、特に15重量倍以上、更には20重量倍以上の範囲が好ましい。

本発明の粉末状組成物は、その90重量%以上の粒子が有効粒子径10～250ミクロンの間にあるの

が好ましい。かかる範囲の粒子径の粒子とすることによって、鼻腔内に投与したとき鼻粘膜上に広く分布し、付着局所によく滞留するようになるとともに、更に粉剤として鼻孔を通して鼻腔内に噴霧されたとき、効率よく鼻腔内に投与することができる。

有効粒子径10ミクロンより小さな粒子が10重量%より多い量を占めるものでは、噴霧などの方法によって投与した時に、肺まで到達したり、あるいは噴霧した際鼻腔外へ散逸するものが多くなる。また付着局所に於ける薬物濃度が高く維持されにくい。一方有効粒子径250ミクロンを超える粒子が10重量%より多い量を占めるものでは、鼻腔内へ投与したとき、鼻粘膜上に付着しても粘膜から離れ易く、薬物の局所滞留性が低くなるため好ましくない。特にその90重量%以上の粒子の有効粒子径が20～150ミクロンの間にあるものが好ましい。

本発明の粉末状組成物は例えば次のようにして製造することができる。

- 19 -

即ち、生理活性を有するポリペプチド類、天然胆汁酸及び/又は製薬学的に許容し得る塩及び水吸収性の固型基剤を機械的に混合し次いで篩過して、好ましくは90重量%以上の粒子が有効粒子径10～250ミクロンからなる組成物を得ることにより製造することが出来る。

あるいはまた生理活性を有するポリペプチド類、天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩を、適量の精製水に均一に溶解又は懸濁した後、鼻粘膜に適用するに適した水吸収性の固型基剤すなわち水吸収性でかつ水難溶性の基剤及び/又は水吸収性でかつ水易溶性の基剤を添加し、基剤中及び/又は基剤表面にポリペプチド類と天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩とを均一に吸着及び/又は含有させてから、あるいはポリペプチド類及び天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩とともに、水吸収性の固型基剤を均一に溶解、懸濁又は練合してから凍結し、次いでその凍結組成物を凍結乾燥してから通常の方法によって粉碎し、さらに篩過することに

- 20 -

よって、あるいは粉碎してからさらに所望の水吸収性の固型基剤と均一に混合することによって、好ましくはその90重量%以上の粒子が有効粒子径10～250ミクロンからなる組成物を得ることによって製造することができる。

あるいは、ポリペプチド類と天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩とを水吸収性の固型基剤、すなわち水吸収性でかつ水難溶性の基剤又は水吸収性でかつ水易溶性の基剤とともに機械的に混合し、次いで得られた混合物を加圧して圧縮し、得られた圧縮物を粉碎し、篩過して、好ましくは90重量%以上の粒子が有効粒子径10～

250ミクロンからなる組成物を得ることによって製造される。あるいはポリペプチド類と天然胆汁酸及び/又はその製薬学的に許容し得る塩及び水吸収性の固型基剤、すなわち水吸収性でかつ水難溶性の基剤又は水吸収性でかつ水易溶性の基剤を水に加えて均一に溶解、懸濁してからあるいはよく練合してから通常の方法によって乾燥して、次いで篩過し得ることもできる。

- 21 -

-238-

- 22 -

本発明の粉末状組成物は、製剤としての物性、  
 外観あるいは臭は改良する等のため、必要に応じ、  
 公知の滑沢剤、着色剤、保存剤、防腐剤、増臭剤  
 等を添加しても良い。滑沢剤としては例えばタル  
 ク、ステアリン酸およびその塩等、着色剤として  
 は例えば銅クロロフィル、β-カロチン、赤色2  
 号、青色1号等；保存剤としては例えば、ステア  
 リン酸、アスコルビン酸ステアレート、アスコ  
 ルビン酸等；防腐剤としては例えば塩化ベンザルコ  
 ニウム等の第4級アンモニウム化合物、パラオキ  
 シ安息香酸エステル、フェノール、クロロブタノ  
 ール等；増臭剤としては例えばメントール、カン  
 キツ香料等が挙げられる。

本発明の組成物は、そのまま単位投与形態の粉  
 剤とすることができる。

かかる粉剤は、投与のための好ましい形態とし  
 て、カプセル例えばハードゼラチンカプセルに充  
 填することができる。

粉剤を鼻腔内に噴霧投与する方法としては、例  
 えば、粉剤を充填したカプセルを、針を備えた専

用のスプレー器具にセットして針を貫通させ、そ  
 れによりカプセルの上下に微小な孔をあけ、次い  
 で空気をゴム球等で送りこんで粉剤を噴出させる  
 方法などがある。

#### <実施例>

以下、実施例により本発明を詳述するが、本発  
 明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

(I) 本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を  
 次のようにして得た。

(a) サケカルシトニン (4,000MRC単位/μg)

0.1μgとコール酸ナトリウム29.8μgを試験管  
 に取り、精製水 250μlを加えて均一に溶解  
 してから、これに微結晶セルロース 500μgを  
 添加し、よくまぶしてから凍結乾燥すること  
 によって均一な組成物を得た。次いで、当該  
 組成物を篩過することによって90重量%以上  
 の粒子が46~149ミクロンの粒径を有する均  
 一な粉末状組成物を得た。この様にして得ら

- 23 -

れた粉末状組成物は 0.755MRC単位/μgの  
 サケカルシトニンを含有する。

(b) サケカルシトニン (4,000MRC単位/μg)

0.1μgとコール酸ナトリウム29.8μgを試験管  
 に取り、精製水 250μlを加えて均一に溶解  
 してから、これに微結晶セルロース 500μgを  
 添加し、よくまぶしてから真空乾燥すること  
 によって均一な組成物を得た。次いで、当該  
 組成物を篩過することによって90重量%以上  
 の粒子が46~149ミクロンの粒径を有する  
 均一な粉末状組成物を得た。この様にして得  
 られた粉末状組成物は 0.755MRC単位/μg  
 のサケカルシトニンを含有する。

(c) 微結晶セルロース 500μgを乳鉢中に取り、  
 これにサケカルシトニン (4,000MRC単位  
 /μg) 0.1μgとコール酸ナトリウム29.8μgと  
 を加えてよく混合することによって90重量%  
 以上の粒子が46~149ミクロンの粒径を有  
 する均一な粉末状組成物を得た。このように  
 して得られた粉末状組成物は 0.755MRC単

- 24 -

位/μgのサケカルシトニンを含有する。

(d) (a), (b), (c)に示したサケカルシトニンを含  
 有する粉末状組成物を所定のカプセルに10~  
 50μg充填することによってヒト経鼻投与用サ  
 ケカルシトニン製剤を得た。

(II) 本発明の組成物と比較するため、以下に示  
 す天然胆汁酸を含有しない比較組成物を得た。

(a) サケカルシトニン (4,000MRC単位/μg)

0.1μgを試験管に取り、精製水 250μlを加  
 えて均一に溶解してから、これに微結晶セル  
 ロース 500μgを添加し、よくまぶしてから凍  
 結乾燥することによって均一な組成物を得た。  
 次いで、当該組成物を篩過することによって  
 90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒  
 径を有する均一な粉末状組成物を得た。この  
 様にして得られた粉末状組成物は 0.800MRC  
 単位/μgのサケカルシトニンを含有する。

(b) サケカルシトニン (4,000MRC単位/μg)

0.1μgを試験管に取り、精製水 250μlを加  
 えて均一に溶解してから、これに微結晶セル

- 25 -

-239-

- 26 -

ローズ 500gを添加し、よくまぶしてから真空乾燥することによって均一な組成物を得た。次いで当該組成物を篩過することによって90重量%以上の粒子が46～149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は0.800MRC単位/gのサケカルシトニンを含有する。

- (c) 微結晶セルローズ 500gを乳鉢中に取り、これにサケカルシトニン(4.000MRC単位/g) 0.1gを加えてよく混合することによって90重量%以上の粒子が46～149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は0.800MRC単位/gのサケカルシトニンを含有する。

#### 実施例2(家兎における粉末状カルシトニン製剤の経鼻投与実験)

白色在来種雄性家兎(体重2.5～3.5kg)の鼻腔内に、実施例1の(a), (b), (c), (d), (e), (f)で作

成したカルシトニン製剤をそれぞれ1.4MRC単位/kg投与し、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間及び投与前に家兎の耳静脈より採血した。採血後の血液を遠心分離器による2,800r.p.m., 10分間の遠心分離により血漿とした。なお粉剤の投与は、動物用に改良した噴霧器を使用して無麻酔の状態で行った。具体的には以下の如くにして行った。即ちまず実施例1で作成した6種類のカルシトニン製剤を所定のカプセルに1.4MRC単位/kgの投与量となる様に充填する。次いで当該カプセルを噴霧器に入れてから動物用に改良した吹き口を装着する。さらにキャップをかぶせることによってキャップの内側についている針でカプセルに穴を開けてから直ちに吹き口を家兎鼻腔内に挿入し、空気圧での噴霧により、鼻腔内投与を実施した。投与前及び投与後の血漿中カルシウム濃度を測定しカルシトニンの鼻粘膜からの吸収性を調べた。血漿中カルシウムの測定は、ヤトロン社製カルシウム測定キットを用いて行った。結果をカルシトニン粉剤投与前の血漿カルシウム

値に対するカルシウム値の低下度(%)で第1表に示した。表に示した値は5羽の家兎の平均値である。第1表に示される如く、実施例1に示した通りの方法で作成した6種類の粉剤の鼻腔内投与後2時間目の血漿カルシウム低下度は、いずれも比較例の約3倍程度低下しており、又総血漿カルシウム低下度(%・hr)はいずれも比較例の約1.7倍以上も増加している。このことは本発明の製剤即ちコール酸ナトリウムの添加によってサケカルシトニンの鼻粘膜からの吸収が非常に増加すること及びその吸収促進効果が製剤の調製方法にはあまり影響を受けないことを示している。



第1表 血漿カルシウム値の低下度

微結晶セルロースを基剤として粉剤			血漿カルシウム値の投与前に 対する低下度(%)					総血漿カルシウム 低下度(0~6時間) %・hr
サケカルシトニン投与量	コール酸ナトリウム	製剤調整法	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
1.4MRC単位/kg	5.6重量%添加して 作成した本発明の 製剤	凍結乾燥 (a)	12.3	19.0	17.0	8.6	5.5	68.6
		真空乾燥 (b)	10.9	17.3	16.5	6.0	4.3	59.5
		機械的混合(c)	11.6	17.9	16.7	7.3	4.7	63.6
	無添加の比較用に 作成した製剤	凍結乾燥 (a)	10.6	16.2	5.3	2.3	3.1	33.1
		真空乾燥 (b)	10.3	15.9	5.7	3.3	3.5	35.7
		機械的混合(c)	9.9	15.0	6.1	1.3	2.6	30.8

-30-

## 実施例 3

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物(計4種類)を次のようにして得た。

## (i) サケカルシトニン(4,000MRC単位/mg)

0.1mgとヒオコール酸ナトリウム29.7mgを、精製水250μlに均一に溶解してから、これに微結晶セルロース500mgを添加しよくまぶした。次いでこれを凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。当該組成物をさらに篩過することによって90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1mg中に0.0561mgのヒオコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

## (ii) ヒオコール酸ナトリウム29.7mgの代りにケノデオキシコール酸ナトリウム29.55mgを用いる以外は(i)と全く同様にして均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1mg中に0.0558mgのケノデオキシコール酸ナ

トリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

## (iii) ヒオコール酸ナトリウム29.7mgの代りにタウロコール酸ナトリウム29.75mgを用いる以外は(i)と全く同様にして均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1mg中に0.0561mgのタウロコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

## (iv) ヒオコール酸ナトリウム29.7mgの代りにグリコケノデオキシコール酸ナトリウム29.75mgを用いる以外は(i)と全く同様にして均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1mg中に0.0558mgのグリコケノデオキシコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

## 実施例 4 (家兎における粉末状カルシトニン製剤の経鼻投与実験)

白色在来雄性家兎(体重2.5~3.5kg)の鼻腔

内に実施例3の(i), (ii), (iii)及び(iv)で作成した粉末状カルシトニン製剤を1.4MRC単位/kg投与し、投与前及び投与後30分、1時間、2時間、4時間目に家兔の耳静脈より採血した。粉剤の投与は実施例2と同様にして行った。投与前及び投与後の血漿中カルシウム濃度を測定し、カルシトニンの鼻粘膜からの吸収性を調べた。血漿中カルシウムの測定はヤトロン社製カルシウム測定キットを用いて行った。血漿中カルシウムの変化を第2表にカルシウム降下率(%)で示した。表に示した値は4羽の家兔の平均値である。

なお対称として実施例1の(iii)で作成した胆汁酸塩類を含まない粉末状カルシトニン製剤を1.4MRC単位/kg経鼻投与した時の結果も第2表に示した。

第2表 血漿カルシウムの変化

胆結晶セルロースを基剤とした粉剤 胆汁酸塩類の 種類と投与量	サケカルシトニン投与量 (MRC単位/kg)	血漿カルシウム降下率(%)				総血漿カルシウム 降下率(0~4時間) %・hr
		30分	1時間	2時間	4時間	
ヒオコール酸 ナトリウム 0.104mg/kg	1.4	12.3	19.7	17.9	4.8	52.6
ケノデオキシコー ル酸ナトリウム 0.103mg/kg	1.4	12.0	20.8	16.1	3.9	49.7
タウロコール酸 ナトリウム 0.104mg/kg	1.4	13.6	22.1	20.5	6.0	60.1
グリコケノデオキシ コール酸ナトリウム 0.103mg/kg	1.4	14.9	23.0	17.3	5.2	55.9
無 添 加	1.4	10.2	19.4	6.3	2.7	31.8
本発明 の製剤						

- 3 3 -

## 実施例5

(I) 本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を次のようにして得た。

- (i) サケカルシトニン(4,000MRC単位/μg) 0.06 μgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム17.73 μgとを精製水150μlを加えて均一に溶解してから微結晶セルロース300μgを添加してよくまぶした。次いでこれを凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。当該組成物を篩過することによって90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1 μg中に0.0558 μgのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。
- (ii) ヒドロキシプロピルセルロース500μgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム29.86 μgとを乳鉢中に取り、さらにこの中にサケカルシトニン(4,000MRC単位/μg)0.1 μgを加えてからよく混合することによって90重量%以上の粒

子が46~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1 μg中に0.0563 μgのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

- (iii) サケカルシトニン(4,000MRC単位/μg) 0.06 μgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム17.80 μgとを精製水150μlに均一に溶解してから乳糖300μgを添加してよくまぶした(この時一部の乳糖は溶解している)。次いでこれを凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。当該組成物をさらに篩過することによって90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。

この様にして得られた粉末組成物は1 μg中に0.0560 μgのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

- (iv) (i), (ii)及び(iii)に示したサケカルシトニンとウルソデスオキシコール酸ナトリウムとを含有す

- 3 5 -

-242-

- 3 6 -

る粉末状組成物をそれぞれ所定のカプセルに充填することにより、ヒト経鼻投与用カルシトニン製剤を得た。

(Ⅱ) 本発明の組成物と比較するため、以下に示す天然胆汁酸を含まない比較組成物を得た。

(a) ヒドロキシプロピルセルロース 500mgとサケカルシトニン(4,000MRC単位/mg) 0.1mgとを乳鉢に取りよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は0.800MRC単位/mgのサケカルシトニンを含有する。

(b) サケカルシトニン(4,000MRC単位/mg) 0.06 mgを精製水 150μlに均一に溶解してから乳糖 300mgを添加してよくまぶした(この時一部の乳糖は溶解している)。次いでこれを凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。当該組成物をさらに篩過することによって90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末組成物は0.800MRC単位/mg

のサケカルシトニンを含有する。

#### 実施例6(家兎における粉末状カルシトニン製剤の経鼻投与実験)

白色在来種雄性家兎(体重 2.5~3.5kg)の鼻腔内に実施例5の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び実施例1の(b)で作成した粉末状カルシトニン製剤を1.4MRC単位/kg投与し、投与前及び投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間目に家兎の耳静脈より採血した。粉剤の投与は実施例2と同様にして行った。投与前及び投与後の血漿中カルシウム濃度を測定しカルシトニンの鼻粘膜からの吸収性を調べた。血漿中カルシウムの測定はヤトロン社製カルシウム測定キットを用いて行った。第1図、第2図及び第3図に血漿中カルシウムの変化を血漿カルシウム降下率(%)で示した。それぞれの図に示した値はいずれも4~5羽の家兎の平均値±標準誤差である。なお比較のため0.16%のゼラチンと0.7%の塩化ナトリウムを含んでなる17.5 mMのクエン酸緩衝液(pH約6)に溶解

- 37 -

したサケカルシトニン水溶液 1.4MRC単位/50μl/kgを静脈内注射した時の血漿中カルシウムの変化もそれぞれの図に破線で示した。

第1図は基剤として微結晶セルロースを用いた場合であり、(1)は本発明のウルソデオキシコール酸を添加した製剤(実施例5の(1))を、(2)は胆汁酸塩類を全く使用しない製剤(実施例1の(a))を投与した場合を示している。

第2図は基剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いた場合であり(1)はウルソデオキシコール酸を添加した製剤(実施例5の(2))を、(2)は胆汁酸塩類をまったく使用しない製剤(実施例5の(b))を投与した場合を示している。

第3図は基剤として乳糖を用いた場合であり、(1)はウルソデオキシコール酸を添加した製剤(実施例5の(3))を、(2)は胆汁酸塩類をまったく使用しない製剤(実施例5の(4))を投与した場合を示している。

第1図、第2図及び第3図より明らかな如く、ウルソデオキシコール酸ナトリウムを添加した

- 38 -

粉末状組成物はサケカルシトニンの吸収が優れ、いずれも静脈内注射とほぼ同等の強い生理活性が得られることを示した。

#### 実施例7

(Ⅰ) プタインシュリン 100mgを0.1N塩酸 2.5mlに溶かしてから水37.5mlを加え、次いで0.1N-水酸化ナトリウム水溶液約 3.2mlを加えてpH 7.4に調節してから凍結乾燥することにより水可溶性のインシュリン粉末(23.5単位/mg)を得た。このインシュリン粉末を用いて以下に示す本発明の組成物を得た。

(a) 水可溶性インシュリン粉末(23.5単位/mg) 10mgとグリコデオキシコール酸ナトリウム 20mgとを乳鉢中に取り、さらにこれに微結晶セルロース 320mgを加え、三成分をよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1mg中に0.057mgのグリコデオキシコール酸ナト

- 39 -

- 40 -

リウムと 0.67 単位のインシュリンを含有する。

(Ⅱ) 上記インシュリン粉末を用いて、本発明の組成物と比較するため以下の比較組成物を得た。

- (b) 水可溶性インシュリン粉末 (23.5単位/μg) 10μgと微結晶セルロース 340μgとを乳鉢中に取りよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は 0.67 単位/μgのインシュリン活性を有する。
- (c) 水可溶性インシュリン粉末 (23.5単位/μg) 7.1μgとグリコデオキシコール酸ナトリウム 20.7μgとを等張化リン酸緩衝液 (pH 7.4) 2.07 mlに溶解することによって最終濃度 80.6単位/mlインシュリン、1% (w/v) グリコデオキシコール酸ナトリウムとなる溶液状組成物を得た。

- 4 1 -

端に装着させたマイクロシリンジで 1.21 単位/15μl/kg経鼻投与した時の結果も第4図及び第5図に破線で示した。

図-4の(a)に示した如く、本発明のグリコデオキシコール酸ナトリウムを添加した粉剤投与後の血漿中インシュリンレベルは投与後10分後に最高レベルとなり基礎値の50倍以上に増加した。一方(b)に示した如く比較例で作成した粉剤投与の場合、投与後30分後に最高レベルとなったがその値は本発明の粉剤投与の場合とほぼ同等であった。さらに波線で示した如く、比較例で作成したグリコデオキシコール酸ナトリウムを添加した液剤の投与の場合、投与後5分後に最高レベルとなったがその値は本発明の粉剤投与の場合よりも低く又この場合は投与後60分でほぼ基礎値のレベルにまで戻った。以上の事実は本発明の粉剤の投与によって鼻粘膜から特に効率よくインシュリンが吸収されるときにその吸収が効率よく持続されることを示している。図-5に示した如く血糖降下率の変動パターンは、それぞれの製剤を投与した後にお

#### 実施例8 (家兎におけるインシュリン製剤の経鼻投与実験)

白色在来種雄性家兎 (体重 2.5~3.5kg) の鼻腔内に実施例7の(a)及び(b)で作成した粉末状インシュリン製剤をそれぞれ 1.21 単位/kg投与し、投与前及び投与後5分、10分、20分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間目に採血した。粉剤の投与は実施例2と同様にして行った。投与前及び投与後の血漿中グルコース濃度及び血漿中インシュリン濃度を測定しカルシトニンの鼻粘膜からの吸収性を調べた。血漿中のインシュリンの濃度はラジオイムノアッセイにより測定した。結果は第4図に示した。血漿中グルコース濃度はオルトトルイジンを用いた方法により測定した (クリニカル・ケミストリー (Clinical Chemistry) 8, 215 (1962))。結果は血糖降下率 (%) で第5図に示した。

第4図及び第5図に示した値は5羽の家兎の平均値である。なお比較のため実施例7の(c)で作成したインシュリン液剤を経鼻投与用のチップを先

- 4 2 -

けるインシュリンレベルの変動パターンとよく相関しており、血糖降下率からも本発明の粉剤が特に優れていることがわかる。

#### 実施例9

- (1) 実施例7の(I)で作成した水可溶性インシュリン粉末 (23.5単位/μg) 10μgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム 20μgとを乳鉢中に取り、さらに、これに微結晶セルロース 320gを加え、三成分をよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1μg中に 0.057μgのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと 0.67 単位のインシュリン活性を含有する。
- (2) ウルソデスオキシコール酸ナトリウムの代わりにコール酸ナトリウムを用いる以外は(1)とまったく同様にして1μg中に 0.057μgのコール酸ナトリウムと 0.67 単位のインシュリン活性を含有する均一な粉末状組成物を得た。
- (3) ウルソデスオキシコール酸ナトリウムの代わ

- 4 3 -

- 4 4 -

りにタウロコール酸ナトリウムを用いる以外は(1)とまったく同様にして1mg中に0.057mgのタウロコール酸ナトリウムと0.67単位のインシュリン活性を含有する均一な粉末状組成物を得た。

の平均値である。なお対照として実施例7の(4)と同様にして作成した実施例9記載の胆汁酸塩類を1% (w/v) 含有するインスリン水溶液1単位/15 $\mu$ l/kgを経鼻投与した時の結果も第3表に示した。

#### 実施例10(犬における粉末状インスリン製剤の投与実験)

雄性のビーグル犬(体重9.0~11.0kg)の鼻腔内に無麻酔下で、実施例9の(1)、(2)、(3)及び比較のため実施例7の(4)で作成した4種類の製剤をそれぞれ1単位/kg投与し、投与前及び投与後5分、10分、20分、30分、1時間及び2時間目に採血した。粉剤の投与は実施例2の家兎の場合と同様にして、又液剤の投与は実施例8の家兎の場合と同様にして行った。投与前及び投与後の血漿中インスリンレベルをラジオイムノアッセイで測定することによってインスリンの鼻粘膜からの吸収性を調べた。血漿中インスリンレベル測定結果は第3表に示した。表に示した値は4頭のビーグル犬

- 4 5 -

- 4 6 -

第3表 血漿インスリンレベルの変化

	微結晶セルロースを基剤とした粉剤		血漿インシュリンレベル (μU/ml)							
	インシュリン投与量 (単位/kg)	胆汁酸塩の種類と投与量	投与前	投与後 5分	投与後 10分	20分	30分	1時間	2時間	
本発明 の製剤	1.0	ウルソデスオキシコール酸ナトリウム 85μg/kg	8.2	80	122	83	51	27	14	
		コール酸ナトリウム 85μg/kg	8.0	63	119	60	46	22	15	
		タウロコール酸ナトリウム 85μg/kg	7.5	69	113	74	47	20	12	
比較用 製剤	1.0	無 添 加	8.0	14	29	50	48	23	13	
対 照	液 剤 1.0	ウルソデスオキシコール酸ナトリウム 150μg/15μl/kg	10.0	72	53	36	28	12	8.0	
		コール酸ナトリウム 150μg/15μl/kg	9.3	63	49	30	24	13	9.7	
		タウロコール酸ナトリウム 150μg/15μl/kg	8.0	66	56	33	27	10	6.9	

- 4 7 -

## 実施例 11

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を次のようにして得た。

- (1) アルファヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) 0.5g とウルソデオキシコール酸ナトリウム 29.8g とを精製水 250 $\mu$ l に均一に溶解してから、これに微結晶セルロース 500g を添加してよくまぶした。次いでこれを凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。当該組成物をさらに篩過することによって 90 重量% 以上の粒子が 46~149 ミクロンの粒子径を有する均一粉末状組成物を得た。このようにして得られた組成物は 1g 中に 0.943 $\mu$ g のアルファヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) と 56 $\mu$ g のウルソデオキシコール酸ナトリウムを含有する。
- (2) ヒドロキシプロピルセルロース 500g とウルソデオキシコール酸ナトリウム 29.8g とを乳鉢中に取り、さらにこの中にアルファヒューマ

ンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) 0.5g を加えてからよく混合することによって、90 重量% 以上の粒子が 46~149 ミクロンの粒子径を有する均一粉末状組成物を得た。このようにして得られた組成物は 1g 中に 0.943 $\mu$ g のアルファヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) と 56 $\mu$ g のウルソデオキシコール酸ナトリウムを含有する。

- (3) ヒドロキシプロピルセルロース 500g の代わりに乳糖 500g を用いる以外は (2) とまったく同様にして 1g 中に 0.943 $\mu$ g のアルファヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) と 56 $\mu$ g のウルソデオキシコール酸ナトリウムを含有する均一な粉末状組成物を得た。
- (4) (1)、(2) 及び (3) に示したウルソデオキシコール酸ナトリウムとアルファヒューマンアトリアルナトリウレティックポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) とを含有する粉末状組成物を所定の

- 48 -

カプセルに充填することによって、ヒト経鼻投与用の製剤を得た。

## 実施例 12

微結晶セルロース 500g を乳鉢中に取り、これにグリコデオキシコール酸ナトリウム 30g と凍結乾燥したバソプレシン (70~100 単位/g) 10g とを加えよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は 1g 中に 0.056g のグリコデオキシコール酸ナトリウムと 1.30 ~ 1.85 単位のバソプレシンを含有する。

得られた粉末状組成物を所定のカプセルに充填することによってヒト経鼻投与用の製剤を得た。

## 実施例 13

微結晶セルロース 930g を乳鉢中に取り、これにグリコデオキシコール酸ナトリウム 60g と凍結乾燥した黄体形成ホルモン放出ホルモン 10g とを加えよく混合することによって均一な粉末状組成

- 49 -

物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は 1g 中に 0.06g のグリコデオキシコール酸ナトリウムと 0.01g の黄体形成ホルモン放出ホルモンを含有し、これを所定のカプセルに充填することによってヒト経鼻投与用の製剤を得た。

## 実施例 14

微結晶セルロース 930g を乳鉢中に取り、これにグリコデオキシコール酸ナトリウム 60g と凍結乾燥した酢酸デスマプレシン 1g を加えよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は 1g 中に 0.06g のグリコデオキシコール酸ナトリウムと 0.001g の酢酸デスマプレシンを含有し、これを所定のカプセルに充填することによってヒト経鼻投与用の製剤を得た。

## 実施例 15

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を以下のようにして得た。

- 50 -

-246-

- 51 -

- (1) 微結晶セルロース 900gを乳鉢中に取り、これにタウロデオキシコール酸ナトリウム50gと人血清アルブミンを加えて凍結乾燥したインターフェロン（10万単位/g）50gとを加えよく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1g中に 0.05 gのタウロデオキシコール酸ナトリウムと5000単位のインターフェロンを含有する。
- (2) 微結晶セルロース 900gの代わりにヒドロキシプロピルセルロース 900gを用いる以外は(1)とまったく同様にして1g中に 0.05 gのタウロデオキシコール酸ナトリウムと5000単位のインターフェロンを含有する均一な粉末状組成物を得た。
- (3) 微結晶セルロース 900gの代わりに乳糖 900gを用いる以外は(1)とまったく同様にして1g中に 0.05 gのタウロデオキシコール酸ナトリウムと5000単位のインターフェロンを含有する均一な粉末状組成物を得た。

- 5 2 -

U 1.7] -ウナギカルシトニンを含有する。

カプセル充填器により当該組成物（Ⅱ）を所定のカプセルに10～50g充填することによってヒト経鼻投与用製剤を得た。

## 実施例 17

[ASU 1.7] -ウナギカルシトニン1gとグリコケノデオキシコール酸ナトリウム 0.2gとを10ccの精製水に均一に溶解してから凍結乾燥することによって均一な粉末状組成物（Ⅰ）を得た。当該粉末状組成物中の[ASU 1.7] -ウナギカルシトニンとグリコケノ酸ナトリウムの重量比は、1：200である。次いで、(a)粉末状組成物（Ⅰ）20.1gとヒドロキシプロピルセルロース 479.1gとを乳鉢中に取りよく混合することによって90%以上の粒子が10～250ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物（Ⅱ）を得た。さらに(b)粉末状組成物（Ⅰ）20.1gと微結晶セルロース 479.1gとを乳鉢中に取りよく混合することによって90%以上の粒子が10～250ミクロンの粒子

- (4) (1)、(2)及び(3)に示したタウロデオキシコール酸ナトリウムとインターフェロンとを含有する粉末状組成物を所定のカプセルに充填することによってヒト経鼻投与用の製剤を得た。

## 実施例 16

ヒドロキシプロピルセルロース 499gと[ASU 1.7] -ウナギカルシトニン（4000MRC単位/g）1gとを乳鉢中に取りよく混合することによって均一な粉末状組成物（Ⅰ）を得た。当該粉末状組成物（Ⅰ）は8MRC単位/gの[ASU 1.7] -ウナギカルシトニンを含有する。

次いで粉末状組成物（Ⅰ）70gとグリコケノデオキシコール酸ナトリウム30gとを乳鉢中に取り、これに微結晶セルロース 400gを加えてよく混合することによって90%以上の粒子が10～250ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物（Ⅱ）を得た。このようにして得られた粉末状組成物（Ⅱ）は1g中に 0.06 gのグリコケノデオキシコール酸ナトリウムと 1.12 MRC単位の[AS

- 5 3 -

径を有する均一な粉末状組成物（Ⅲ）を得た。このようにして得られた粉末状組成物（Ⅱ）及び（Ⅲ）はそれぞれ1g中に 0.04 gのグリコケノデオキシコール酸ナトリウムと 0.8MRC単位の[ASU 1.7] -ウナギカルシトニンを含有する。カプセル充填器により当該組成物（Ⅱ）及び（Ⅲ）を適宜組み合わせ所定のカプセルに合計で10～50g充填することによってヒト経鼻投与用製剤を得た。

## 実施例 18

百日咳菌のコンポーネントである赤血球凝集素1g及び無毒化した百日咳毒素1g及びウルソデオキシコール酸ナトリウム38gと結晶セルロース 980gとを乳鉢中に取り、よく混合することによって均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1g中に 0.038gのウルソデオキシコール酸ナトリウムと 0.002gの百日咳菌のコンポーネントを含有する。

カプセル充填器により当該組成物を所定のカプ

- 5 4 -

-247-

- 5 5 -

セルに10~50mg充填することによってヒト経鼻投与用製剤を得た。

#### 実施例19

インフルエンザHAワクチンを凍結乾燥して得られた粉末200mgとヒドロキシプロピルセルロース800mgとを乳鉢中に取りよく混合することによって均一な粉末状組成物(I)を得た。当該粉末状組成物(I)は約200 $\mu$ g/mgのインフルエンザHAワクチンの凍結乾燥品粉末を含有する。次いで粉末状組成物(I)50mg及びウルソデスオキシコール酸ナトリウム50mgと結晶セルロース900mgとを乳鉢中に取りよく混合することによって90%以上の粒子が10~150ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物(II)を得た。このようにして得られた粉末状組成物(II)は1mg中に50 $\mu$ gのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと10 $\mu$ gのインフルエンザHAワクチンの凍結乾燥品粉末を含有する。カプセル充填器により当該組成物(II)を所定のカプセルに10~50mg充填すること

によってヒト経鼻投与用製剤を得た。

#### 実施例20

(I) 本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を以下のようにして得た。

(a) グルカゴン0.5mgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム5mg及び微結晶セルロース100mgとを乳鉢中に取りよく混合することによって90%以上の粒子が25~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は1mg中に47.4 $\mu$ gのウルソデスオキシコール酸ナトリウムと4.74 $\mu$ gのグルカゴンを含有する。

(II) 本発明の組成物と比較するため、以下に示す比較組成物を得た。

(b) グルカゴン0.5mgと微結晶セルロース100mgとを乳鉢中に取りよく混合することによって90%以上の粒子が25~149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。この様にして得られた粉末状組成物は4.98 $\mu$ g

- 56 -

／mgのグルカゴンを含有する。

(c) グルカゴン0.5mgとウルソデスオキシコール酸ナトリウム15mgとを等張化リン酸緩衝液(pH7.4)1.5mlに均一に溶解した。このようにして得られた溶液は1%(w/v)のウルソデスオキシコール酸ナトリウムと333.3 $\mu$ g/mlのグルカゴンを含有する。

#### 実施例21(犬におけるグルカゴン製剤の投与実験)

雄性のビーグル犬(体重9.0~11.0kg)の鼻腔内に無麻酔下で、実施例20の(a)、(b)及び(c)で作成した二種類の粉剤と一種類の液剤をそれぞれ5 $\mu$ g/kg投与し、投与前及び投与後5分、10分、20分、30分1時間及び2時間目に採血した。なお粉剤の投与は実施例2の家兎の場合と同様に、又液剤の投与は実施例8の家兎の場合と同様にを行った。投与前及び投与後の血漿中グルカゴンレベルをラジオイムノアッセイ(ダイナボット社製、グルカゴンRIAキット)で測定することによってグルカゴンの鼻粘膜からの吸収性を調べた

結果を第4表に4頭のビーグル犬の平均値で示した。

粉剤の投与では、ウルソデスオキシコール酸ナトリウムを含む本発明の製剤の場合、鼻腔内投与後10分で血漿中グルカゴンレベルが最大となり、その値は基礎値の約40倍となったがウルソデスオキシコール酸ナトリウムを含まない比較用製剤の場合は投与後20分で最大となったがその値は基礎値の約18倍であった。又粉剤投与の場合には投与後2時間後も基礎値以上の血漿グルカゴンが認められた。

一方、対照の1%(w/v)ウルソデスオキシコール酸ナトリウムを含む液剤を投与した場合は、投与後5分で血漿グルカゴンレベルが最大となったが、その値は本発明の製剤投与の場合よりも低く又投与後2時間では完全に基礎値のレベルに戻っていた。これらのことは、本発明の製剤中のグルカゴンが最も効率よく鼻粘膜を通して吸収されたことを示している。

- 58 -

- 59 -



第4表 血漿中グルカゴンレベルの変化

		グルカゴン投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	ウルソデオキシコール酸 ナトリウム投与量	血漿グルカゴンレベル ( $\text{Pg}/\text{ml}$ )						
				投与前	投与後 5分	10分	20分	30分	1時間	2時間
微結晶セルロース を基剤とした粉剤	本発明 の製剤	5	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	40	1320	1580	1200	560	250	85
	比較用 製剤	5	0 (無添加)	36	200	450	630	580	230	90
液剤	対 照	5	150 $\mu\text{g}/15\text{ml}/\text{kg}$ (1% (w/v) 溶液)	53	1270	900	460	320	86	40

-60-

## 実施例 22

本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物を以下のようにして得た。

- (1) コルチコトロピン 0.5 $\text{mg}$ とデオキシコール酸ナトリウム 19.5 $\text{mg}$ 及び微結晶セルロース 480 $\text{mg}$ とを乳鉢に取りよく混合することによって90重量%以上の粒子が10～250ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1 $\text{mg}$ 中に0.039 $\text{mg}$ のデオキシコール酸ナトリウムと1 $\mu\text{g}$ のコルチコトロピンを含有する。
- (2) デオキシコール酸ナトリウムの代わりにグリコデオキシコール酸ナトリウム 19.5 $\text{mg}$ を用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1 $\text{mg}$ 中に0.039 $\text{mg}$ のグリコデオキシコール酸ナトリウムと1 $\mu\text{g}$ のコルチコトロピンを含有する。
- (3) デオキシコール酸ナトリウムの代わりにタウロデオキシコール酸ナトリウム 19.5 $\text{mg}$ を用いる

以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1 $\text{mg}$ 中に0.039 $\text{mg}$ のタウロデオキシコール酸ナトリウムと1 $\mu\text{g}$ のコルチコトロピンを含有する。

- (4) デオキシコール酸ナトリウムの代わりにグリコケノデオキシコール酸ナトリウム 19.5 $\text{mg}$ を用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1 $\text{mg}$ 中に0.039 $\text{mg}$ のグリコケノデオキシコール酸ナトリウムと1 $\mu\text{g}$ のコルチコトロピンを含有する。
- (5) デオキシコール酸ナトリウムの代わりにタウロケノデオキシコール酸ナトリウム 19.5 $\text{mg}$ を用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1 $\text{mg}$ 中に0.039 $\text{mg}$ のタウロケノデオキシコール酸ナトリウムと1 $\mu\text{g}$ のコルチコトロピンを含有する。
- (6) デオキシコール酸ナトリウムの代わりにグリ

コウルソデスオキシコール酸ナトリウム19.5mgを用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1mg中に0.039mgのグリコウルソデスオキシコール酸ナトリウムと1μgのコレチコトロピンを含有する。

60 デオキシコール酸ナトリウムの代わりにタウロウルソデスオキシコール酸ナトリウム19.5mgを用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1mg中に0.039mgのタウロウルソデスオキシコール酸ナトリウムと1μgのコレチコトロピンを含有する。

61 デオキシコール酸ナトリウムの代わりにグリコヒオコール酸ナトリウム19.5mgを用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1mg中に0.039mgのグリコヒオコール酸ナトリウムと1μgのコレチコトロピンを含有する。

62 デオキシコール酸ナトリウムの代わりにタウ

ロヒオコール酸ナトリウム19.5mgを用いる以外は(1)とまったく同様にして均一な粉末状組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は1mg中に0.039mgのタウロヒオコール酸ナトリウムと1μgのコレチコトロピンを含有する。

63 (1)～(6)で作成した胆汁酸塩類とコレチコトロピンとを含有する9種類の粉末状組成物を所定のカプセルにそれぞれ単独であるいは2種以上を組み合わせて10～50mg充填することによってヒト経口投与用製剤を得た。

#### 実施例23

本発明の経口投与に有用な粉末状組成物(実施例5の(1))との比較のため、以下の如き粉末状組成物を作成した。即ちウルソデスオキシコール酸ナトリウム17.73mgの代わりに非イオン性界面活性剤のポリオキシエチレン(10)セチルエーテル17.73mgを用いる以外は実施例5の(1)とまったく同様にして、90重量%以上の粒子が46～149ミクロンの粒子径を有する均一な粉末状組成物を得た。

このようにして得られた粉末状組成物1mg中に0.0558mgのポリオキシエチレン(10)セチルエーテルと0.755MRC単位のサケカルシトニンを含有する。

比較投与実験は白色在来種雄性家兎(体重3～3.8kg)を用いて実施例2とまったく同様の方法で行った。投与量が1.4MRC単位/kgの時の結果を第5表に血漿カルシウム降下率で示した。第5表に示した投与後2時間の血漿カルシウム降下率(%)及び投与後4時間目までの総血漿カルシウム降下率(%・hr)の比較から明らかなように、ウルソデスオキシコール酸ナトリウムを用いた本発明の粉剤の方がポリオキシエチレン(10)セチルエーテルを用いた比較製剤よりもサケカルシトニンの吸収効率が低いことがわかる。

第5表 血漿カルシウムの変化

製剤	製剤セルロースを基剤とした粉剤 サケカルシトニン投与量 (MRC単位/kg)	血漿カルシウム降下率(%)				総血漿カルシウム 降下率(0～4時間) %・hr
		30分	1時間	2時間	4時間	
本発明 の粉剤	ウルソデスオキシ コール酸ナトリウム 0.103μg/kg	12.8	22.1	23.4	9.0	67.1
比較 製剤	ポリオキシエチレン (10)セチルエーテル 0.103μg/kg	13.3	20.0	10.3	4.6	41.7

## 実施例24

I. 本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物との比較のための組成物(I)及び本発明の経鼻投与に有用な粉末状組成物(II, III及びIV)を以下の如くにして作成した。

(i) 実施例7のIと同様にして作成した水可溶性インシュリン粉末(23.5単位/μg)50μgとタウロコール酸ナトリウム100μgとを精製水30mlに溶解し、次いで凍結乾燥することにより均一な組成物を得た。当該組成物を100メッシュ(149ミクロン)のふるいを通すことによって粉末状組成物(I)を得た。このようにして得られた水吸収性の固型基剤を含まない粉末状組成物(I)は1μg中に667μgのタウロコール酸ナトリウムと333μg(7.83単位)のインシュリンを含有する。

(ii) (i)で作成した粉末状組成物(I)30μgと微結晶セルロース160μgとを乳鉢中に取りよく混合し次いで篩過することによって90重量%以上の粒子が46~149ミクロンの粒径を有する均一な

粉末状組成物(II)を得た。この様にして得られた粉末状組成物(II)は1μg中に105μgのタウロコール酸ナトリウムと1.24単位のインシュリンを含有する。

(iii) 微結晶セルロース160μgをヒドロキシプロピルセルロース160μgに代える以外は(i)とまったく同様にして1μg中に105μgのタウロコール酸ナトリウムと1.24単位のインシュリンを含有する均一な粉末状組成物(III)を得た。

(iv) 微結晶セルロース160μgを乳糖160μgに代える以外は(i)とまったく同様にして1μg中に105μgのタウロコール酸ナトリウムと1.24単位のインシュリンを含有する均一な粉末状組成物(IV)を得た。

II. 比較投与実験は雄性のビーグル犬(体重9~11kg)を用いて実施した。経鼻投与は実施例8の家兎の場合と同様にして行った。なお各製剤は、インシュリンが1単位/kgの投与量となるような質量をカプセルに充填したものを使用した。投与後の血漿中グルコース濃度の変動を血

- 67 -

糖降下率(%)で第6表に示した。特に第6表に示した投与後1時間及び2時間の血糖降下率(%)及び投与後6時間目までの総血糖降下率(%・hr)の比較から明らかなように、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又は乳糖の如き水吸収性の固型基剤を用いた本発明の粉剤の方が、水吸収性の固型基剤を用いない比較製剤よりも鼻粘膜からのインシュリンの吸収性が高いことが推察された。

- 68 -

第6表 血糖値の変化

タウロコール酸ナトリウムを吸収促進剤として用いた粉剤 (投与量: 57μg/kg)	基剤	インシュリン根与量 (単位/kg)	血糖降下率(%)					総血糖低下度 (%・hr)
			投与後 30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
微結晶 セルロース	乳糖	1.0	55	63	44	18	2.3	204
ヒドロキシプロ ピルセルロース	乳糖	1.0	45	52	46	35	4.7	230
乳糖	乳糖	1.0	50	58	38	13	-0.3	178
水吸収性の固型 基剤を含まない	乳糖	1.0	56	46	21	2.7	0.3	125
比較 製剤	本発明 の製剤							

- 70 -

- 69 -

- 251 -

## 4. 図面の簡単な説明

第1図、第2図及び第3図は、ポリペプチド類としてサケカルシトニンを用いた本発明の組成物を経鼻投与した時のサケカルシトニンの吸収を血漿カルシウム降下率(%)で示したものである。

第4図及び第5図はインシュリンを用いた本発明の組成物を経鼻投与した時のインシュリンの吸収をそれぞれインシュリン濃度(第4図)と血糖降下率(第5図)で示したものである。

第1図、第2図及び第3図において、(1)は基剤として微結晶セルロース(第1図、実施例5の(1))、ヒドロキシプロピルセルロース(第2図、実施例5の(2))及び乳糖(第3図、実施例5の(3))を用いた、しかもそれぞれが吸収促進剤としてウルソデスオキシコール酸ナトリウムを含む場合を示し、(2)はそれぞれ基剤は同一であるが(第1図：実施例1の(2)、第2図：実施例5の(2)、第3図：実施例5の(2))、ウルソデスオキシコール酸ナトリウムを含まない場合を示している。波線はコントロールとして経鼻投与におけるカルシトニン投

与量と同じ投与量を静脈内投与した場合を示す。

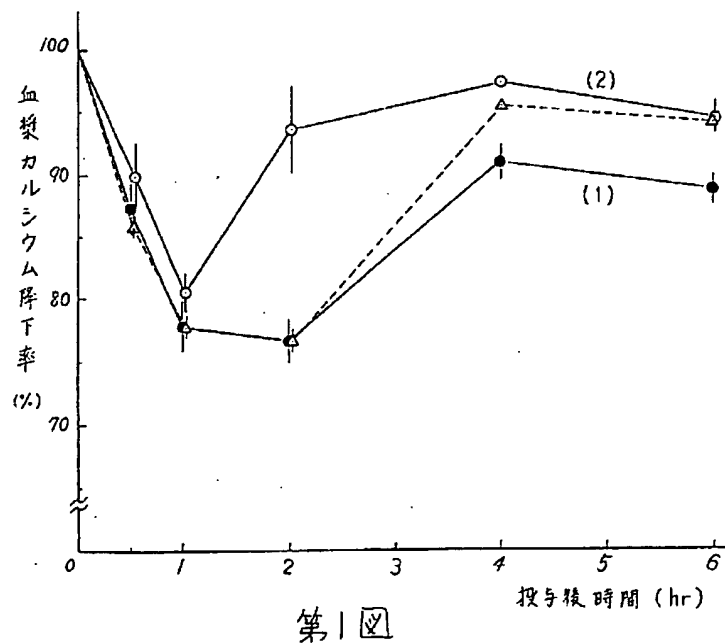
第4図及び第5図において(2)及び(3)は基剤として微結晶セルロースを用いた場合を示しており、なおかつ(2)は吸収促進剤としてグリコデオキシコール酸ナトリウムを含む場合(実施例7の(2))を又(3)はそれを含まない場合(実施例7の(3))を示している。波線は比較対照のために行った吸収促進剤として1(μg/v)%のグリコデオキシコール酸ナトリウムを含むインシュリン液剤(実施例7の(4))を粉剤と同一投与量経鼻投与した場合を示す。

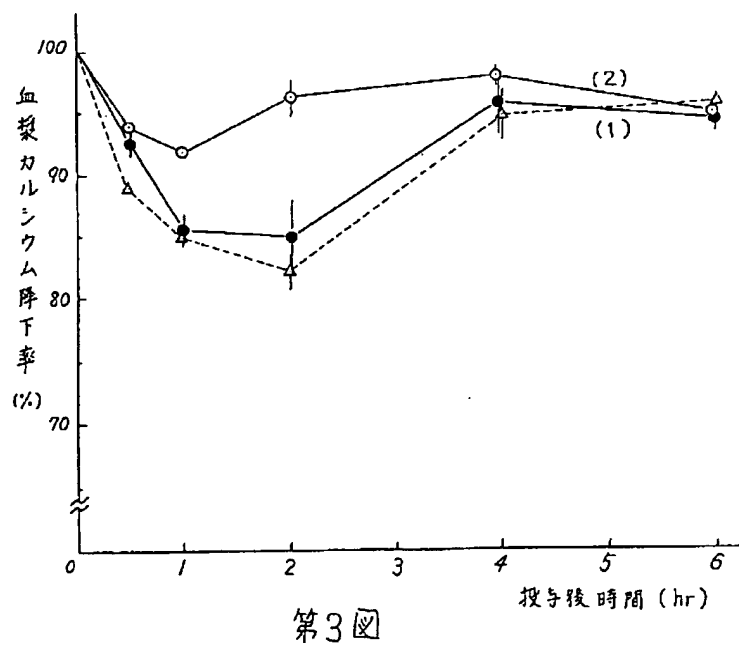
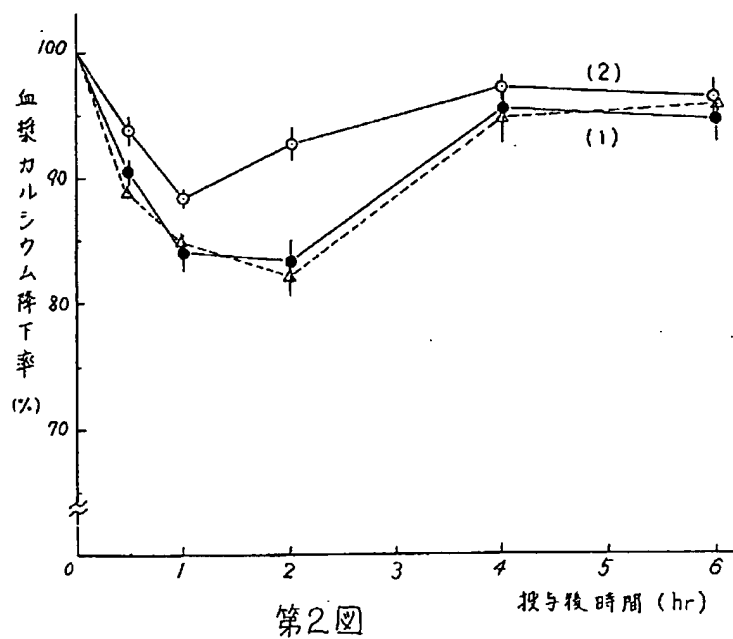
特許出願人 帝人株式会社  
代理人 弁理士 前田純博

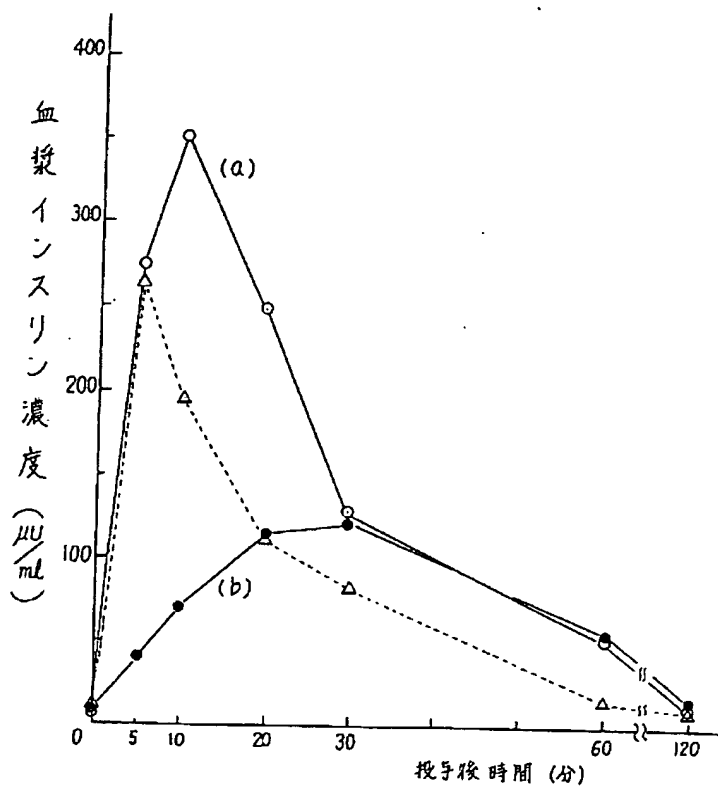


- 7 1 -

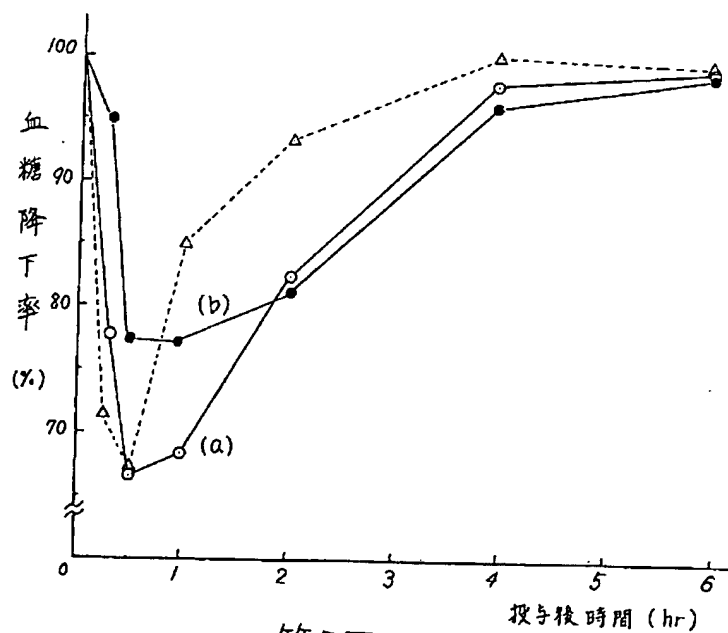
- 7 2 -







第4図



第5図